Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg-Lahn
Direktor: Geh. Med. Rat Professor Dr. med. E. Kehrer

Die Veränderungen der Hypophyse bei Hyperthyreose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Wilhelm Erffmeier
aus Barkhausen a. d. Porta

Marburg-Lahn
Buchdruckerei Hermann Bauer
1937

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
am 16. XII. 1936.
Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.
Referent: Prof. Dr. Neumann.
Korreferent: Geh. Rat Prof. Dr. E. Kehrer.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Inhalt.

A) Theoretischer Teil 1

I. Einleitung 1

II. Allgemeine histologische Bemerkungen über die Hypophyse. 2

a) Mensch. (Einschließlich physiologischer Schwankungen wie Kindheit, Schwangerschaft, Alter und die Veränderung nach Kastration) 2

b) Versuchstiere. Insbesondere Kaninchen 6

III. Literaturberichte über die Hypophyse bei Störungen der Schilddrüsenfunktion 9

a) Schilddrüsenunterfunktion. 9

α) Mensch 9

β) Tier 12

b) Schilddrüsenüberfunktion 14

α) Mensch 14

β) Tier 16

B) Experimenteller Teil 18

I. Eigene Untersuchungen an Kaninchen 18

a) Makroskopischer Hypophysenbefund 25

b) Mikroskopischer Hypophysenbefund 25

II. Besprechung der Ergebnisse 27

C) Schlußfolgerung und Zusammenfassung 29

D) Literaturverzeichnis 31

A) Theoretischer Teil.

I. Einleitung.

Die moderne medizinische Anschauung wird durch die Vorstellung beherrscht, daß das endokrine System in weitestem Maße die wichtigsten Lebensvorgänge und die individuelle Konstitution beeinflußt. Der Kreis der Krankheiten, die durch Störungen endokriner Drüsen bedingt sind, hat in den letzten Jahren immer weiter gezogen werden müssen. Jnfolge der Innigkeit der Beziehungen der endokrinen Organe zueinander mußte natürlich die Entscheidung oftmals große Schwierigkeiten bereiten, welches Organ im System als das primär geschädigte anzusehen ist. Durch Tierexperimente sind hier viele Unklarheiten in der letzten Zeit beseitigt worden. Ein wichtiges und interessantes, aber noch ungeklärtes Kapitel auf diesem Gebiet sind die Wechselwirkungen zwischen Hypophyse und Schilddrüse. Die Reihe der eigenartigen Krankheitsbilder, welche durch Schädigung der Thyreoidea bedingt sind, gewähren der Forschung einen Einblick in die Funktion dieser Drüse und in ihre vielfachen Beziehungen zu anderen Teilen des Körpers. Auch aus den Folgen der im Tierexperiment verursachten Veränderungen kennen wir die überragende Bedeutung, die die Thyreoidea im Ablauf des physiologischen Geschehens besitzt.

Die morphologischen Untersuchungsmethoden an der Hypophyse wurden bisher, wie später ausführlich beschrieben, nur an der Hypophyse von Ratten und Mäusen studiert. Da über Veränderungen der Kaninchenhypophyse bei Schilddrüsenüberfunktion fast nichts bekannt ist, soll es Aufgabe vorliegender Arbeit sein, die Strukturveränderungen der Hypophyse an weiblichen Kaninchen bei Thyreotoxikose zu erforschen.

II. Allgemeine histologische Bemerkungen über die Hypophyse.

a) Mensch.

Bevor die korrelativen geweblichen Veränderungen der Hypophyse erörtert werden, sollen in aller Kürze die normalanatomischen Verhältnisse des Hirnanhangs beim Menschen in

Kindheit, Alter, Schwangerschaft und bei Kastration geschildert werden. Die Hypophyse besteht aus einem drüsigen Vorderlappen und dem Hinterlappen, der direkten Fortsetzung des Infundibulums. Vorder-, Mittel- und Hinterlappen läßt sich nur während der embryonalen Entwicklung und im frühesten Kindesalter, solange die embryonale Hypophysenhöhle vorhanden ist — man versteht darunter einen Spalt, der zwischen Vorderlappen und Epithelsaum nur im Kindesalter zu erkennen ist — unterscheiden. Berblinger, Erdheim u. Dayton (1926) geben an, daß der menschliche Hirnanhang keinen Zwischenlappen hat. Weder vergleichend noch morphologisch Bender, Berblinger, Kraus u. Soyer sind ausreichende Unterlagen gegeben, um beim erwachsenen Menschen Vorder- und Mittellappen in eine Wachstums- und Stoffwechseldrüse trennen zu können. Die bindegewebige Grundsubstanz des Vorderlappens ist äußerst zart und bildet verschieden große, bald längliche, bald mehr rundliche oder polymorphe, alveoläre Räume, die mit den spezifischen Drüsenzellen der Hypophyse ausgefüllt sind. Die Drüsenalveolen sind von einem reichlichen Netze weiter Blutkapillaren umsponnen.

Es gibt drei Arten von Drüsenzellen im Vorderlappen der Hypophyse. Erstens die sog. Hauptzellen, deren Kern verschieden groß, rund oder unregelmäßig, dunkel oder auch etwas heller sein kann. Ihr Protoplasma ist schlecht darstellbar, sie besitzen keine spezifische Lagerung in der Hypophyse. Charakteristisch für sie ist die Lagerung untereinander in kleinen Gruppen, sie nehmen das Zentrum eines Alveolus oder eines Balkens ein. Die Hauptzellen können basische Granula bilden und damit zu Basophilen werden; deshalb besitzen sie auch den Namen Uebergangszellen.

Die zweite Zellform sind die Eosinophilen. Diese haben einen meist kleinen, dunklen, fast ausnahmslos runden Kern, ein bald ganz spärliches, bald reichliches Protoplasma, das sich mit Eosin recht intensiv färbt und von Granulis dicht erfüllt ist. Im Vorderlappen sind die Eosinophilen am zahlreichsten und liegen besonders gehäuft im seitlichen und hinteren Abschnitt des Vorderlappens.

Endlich die Basophilen; diese pflegen meist größer zu sein als die Eosinophilen, haben einen großen lichten, runden Kern, ein sehr reichliches, scharf begrenztes Protoplasma, das mit groben, in Hämatoxylin sich violett färbenden Granulis erfüllt ist. Sie liegen typisch im vorderen Abschnitt des Vorderlappens, doch kommen sie auch im Hinterlappen vor,

und es ist noch unentschieden, ob sie dorthin wandern oder irgendwelche Differenzierungen bedeuten. Die Eosino- und Basophilen nennt man wegen der intensiveren Färbbarkeit ihres Protoplasmas auch zusammenfassend Chromophile, womit der Gegensatz gegenüber den Hauptzellen ausgedrückt ist, deren Protoplasma den Farbstoff nur sehr schwer annimmt und die darum auch Chromophobe genannt werden. Neben diesen drei Zellarten begegnet man stellenweise Zellen, die man in keine der drei genannten Arten einreihen kann. Ihre Zahl ist gegenüber den anderen aber eine verschwindend kleine.

Während der Gravidität werden in der Hypophyse ganz bestimmte Veränderungen hervorgerufen. Comte (1898), Erdheim u. Stumme (1909) u. Kolde (1912) fanden an der Hypophyse erhebliche Veränderungen. Sie sahen eine ausgesprochene Vergrößerung und Gewichtszunahme und größeren Saftreichtum des Organs infolge Vermehrung der Hauptzellen (Umwandlung derselben in sog. Schwangerschaftszellen). Diese Zellen weisen große, vielgestaltige Kerne und stark granuliertes Protoplasma auf. Im Hinterlappen sind während der Gravidität keine histologischen Veränderungen festzustellen. Die Schwangerschaftszellen bilden sich nach der Gravidität wieder zu Hauptzellen zurück. Poos (1927) fand, daß in der menschlichen Hypophyse die Veränderungen bei jeder weiteren Schwangerschaft zunehmen und teilweise bestehen bleiben. E. Kehrer (1935) berichtet, daß es in der Schwangerschaft zu einer mehr oder weniger starken Hypertrophie und Hyperplasie der meisten endokrinen Drüsen kommt, in erster Linie aber der Adenohypophyse, in welcher die Schwangerschaftszellen erscheinen.

Auch durch den Fortfall der auf den Hypophysenvorderlappen wirkenden Sexualhormone kommt es zu bestimmten histologischen Veränderungen, die aber bei Tieren und beim Menschen häufig verschieden sind. Die neuesten Forschungen haben ergeben, daß der Hypophysenvorderlappen hormonal auf die Keimdrüsen einwirkt und diese zur Bildung der Keimdrüsenhormone anregt. Die Keimdrüsenhormone wirken jedoch derart auf den Hypophysenvorderlappen zurück, daß je nach der Menge derselben eine begrenzte Menge von Vorderlappenhormon produziert werden kann. Das hormonale Geschlechtssystem muß in seiner Zusammensetzung wechseln, je nach dem Alter, in dem das Individuum steht, also verschieden sein in der Kindheit, in der geschlechtsreifen Zeit

und im Alter. Der Mann hat ein Geschlechtshormon, das männliche Sexualhormon oder Androsteron; die Frau hat zwei Geschlechtshormone, das eigentliche weibliche Geschlechtshormon, das Follikelhormon, das ein Homologon zum männlichen Geschlechtshormon ist, und das Corpus luteum-Hormon (Progestin), das einzig und allein zur Erledigung der spezifisch weiblichen Geschlechtstätigkeit der Schwangerschaft bestimmt ist. Wir können heute die Geschlechtshormone nicht nur an zuverlässigen biologischen Testobjekten (Follikelhormon an den Vaginalschollen, Corpus luteum-Hormon am Kaninchenuterus, männliches Geschlechtshormon am Hahnenkammtest) feststellen, sondern wir kennen dank der Forschungen von Butenandt auch genau die chemische Zusammensetzung der Wirkstoffe. Das männliche Geschlechtshormon löst alle geschlechtlichen Wachstumsvorgänge aus, die für das männliche Geschlecht kennzeichnend sind. Das Follikelhormon löst die einschlägigen weiblichen Merkmale aus. Sie sind die beiden geschlechtsspezifischen Wachstumshormone. Demgegenüber steht das Körperwachstumhormon, das von den eosinophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens gebildet wird. In der Kindheit herrschen die allgemeinen Wachstumshormone (Thymus und Vorderlappenhormon.) In der Pubertät hält sich allgemeines Körperwachstum und geschlechtsspezifisches Wachstumshormon ungefähr das Gleichgewicht. Im geschlechtsreifen Alter wird nur mehr so viel allgemeines Wachstumshormon gebildet, um den Status quo zu erhalten: im Alter hört die Produktion des Geschlechtshormons völlig, die des allgemeinen Wachstumshormons fast völlig auf. Nach postpuberaler Kastration beim Weibe sind nicht immer Veränderungen am Hirnanhang vorhanden. Rössle (1914) sah bei 28 kastrierten Frauen eine nicht regelmäßig auftretende Vergrößerung der Hypophyse, eine zum Teil veränderte zellige Zusammensetzung des Vorderlappens, die nicht von einer Gewichtszunahme begleitet sein muß. Die Eosinophilen zeigten eine bedeutende Zunahme, die Basophilen waren vermindert. Berblinger (1921) konnte diesen Befund an 16 kastrierten Frauen bestätigen. Bei Ovarienmangel sah Olivet eine Zunahme der Eosinophilen, eine solche beobachtete Berblinger schon fünf Wochen nach der Kastration bei einer 38jährigen; bei einer seit drei Wochen ovariektomierten Frau war die Zunahme geringer, dagegen wieder deutlicher bei einem 6 Monate im Kastrationszustande befindlichen 49jährigen Weibe, während eine 51jährige, seit

2 Jahren kastrierte Frau, eine geringe Reaktion der Hypophyse darbot. Daß die Reaktion auf die Keimdrüsenausschaltung nicht immer die gleiche ist, hat Berblinger in früheren Arbeiten betont unter Hinweis darauf, daß für die klimakterische eine Eosinophilenzunahme nicht behauptet werden kann. Zweifellos hat Poos auch darin recht, daß die Reaktion vom Lebensalter abhängig sein wird. Ueber das Hypophysenbild kastrierter Männer liegt eine nur geringe Erfahrung vor. Biggart (1934) fand an vier menschlichen Kastraten eine Zunahme der basophilen Zellen, in zwei Fällen waren die Basophilen in den Hinterlappen hineingewuchert. Eindeutige Aenderungen der esosinophilen Zellen fanden sich nicht. Die großen chromophoben Zellen, die er für die Vorstufe der basophilen hält, sind etwas vermehrt und enthalten reichlich Vakuolen. Den Widerspruch der eigenen Befunde mit dem anderer Autoren (Kon, Schmidt, Rössle) glaubt er durch die von ihm verwandte bessere Färbemethode bedingt. Da im Harn von Kastraten das gonadotrope Hormon vermehrt auftritt, spricht der Befund in Uebereinstimmung mit der bisherigen Annahme für die Bildung dieses Hormons in den basophilen Zellen.

H. O. Neumann (1934) bringt einen Ueberblick über die bisherigen Forschungsergebnisse des Problems Hypophysenvorderlappen und männliche Keimdrüse. Die sich widersprechenden Resultate hat er sich arbeitshypothetisch folgendermaßen zu erklären versucht. Da jede Zelle eines geschlechtlich getrennten Lebewesens auf Grund des XX- u. XY-Mechanismus entweder weiblich oder männlich ist, wird man die Hypophyse eines männlichen Tieres ebenfalls als einen männlichen Sekretspender ansprechen müssen, dessen Inkrete biologisch-funktionell männlich wirken. Möglicherweise sind die Wirkstoffe der männlichen H. V. ihrer chemischen Formel nach den weiblichen H. V. H. nahe verwandt. Ja man wird sogar annehmen müssen, daß auf Grund der bisexuellen Anlage aller Gonochoristen der männliche H. V. auch ein geringes Quantum weibliches H. V. liefert, analog der Tatsache, daß man im weiblichen Organismus geringe Mengen des männlichen Sexualhormons findet und umgekehrt. Die Zukunft wird zeigen, ob es gelingt, mit H. V.-Wirkstoffen von männlichen (nicht kastrierten) Tieren Hoden jugendlicher Tiere zur Reife zu bringen. Aus den wenigen Befunden kann man nun nicht folgern, daß die Hypophyse des Mannes grundsätzlich geweblich anders reagiert auf die Kastration, als

die Hypophyse der Frau. Die an kastrierten Tieren gefundenen Veränderungen zeigen vielmehr, daß beide Geschlechter den Keimdrüsenverlust hinsichtlich der Hypophysenreaktion in gleicher Weise beantworten.

b) Versuchstiere, insbesondere Kaninchen.

Die morphologische Struktur der Hypophysen ist bei einer Reihe von Tieren, Hund, Katze, Maus, Ratte usw. schon genau erforscht, über die Kaninchenhypophyse ist dagegen noch ein offensichtlicher Mangel an genügenden histologischen Beschreibungen festzustellen. In der Literatur ist die erste zusammenfassende histologische Darstellung über die Kaninchenhypophyse von Clauberg (1934) erschienen. Er hat eine große Reihe von normalen Tieren zur Zeit der Follikel- der Corpus luteum-Phase, zur Zeit der Schwangerschaft, der Kastration und schließlich solchen von experimentellen Untersuchungen mit Follikel- und Corpus luteum-Hormonzufuhr untersucht, ohne zu einem abschließenden Urteil gekommen zu sein.

Die Hypophyse des jugendlichen Kaninchens zeigt im großen und ganzen doch dasselbe histologische Bild wie die Hypophyse ausgewachsener Tiere. In den Maschen des Stützgerüstes liegt das Drüsenparenchym. Es weist beim Kaninchen eine nicht überall gleich gut zu erkennende Anordnung in gewundenen Strängen oder alveolenartige Zellhaufen auf. Sehr auffallend ist die Buntheit des Uebersichtsbildes. Manche Stellen, bald geschlossene Komplexe, bald nur einzelne Zellstränge, heben sich durch ihre Färbung oft recht scharf von ihrer Umgebung ab. Die meisten solcher herausgehobenen Partien liegen in der Nähe des Zwischenlappens, zum Teil auch noch im Zentrum. Eine mehr oder weniger breite Randpartie bleibt fast stets einheitlicher gefärbt. Die Eosinophilen liegen nicht zu dichten Haufen zusammengedrängt, sondern sind mehr gleichmäßig verteilt. An der Spitze, den Randpartien und in der Nähe der Hypophysenhöhle, diese findet sich nur bei jungen Kaninchen und schließt den Hypophysenvorderlappen nach dem Zwischenlappen hin ab, später entstehen aus ihre die sog. Rathke'schen Cysten. Die Gestalt der Hypophysenhöhle zeigt die eines schmalen Spaltes. Das auskleidende Epithel scheint vorwiegend basophiler Natur zu sein. Die in der Literatur nicht völlig geklärte Lage, ob diese Zellen bewimpert sind, muß beim Kaninchen bejaht werden. Das Lumen der Höhle enthält immer mehr oder we-

niger eine kolloidale Masse, die gewöhnlich eine schwach eosinophile Färbung zeigt. Unverhau (1935) fand in seinen Untersuchungen, daß in der jugendlichen Hypophyse die Acidophilen weniger zahlreich sind. Die Hauptzellen waren besonders im vordersten Teil und in einem Bezirk in der Mitte der Hypophyse oder in einem gesonderten Teil zwischen Vorder- und Mittellappen angeordnet.

Bei geschlechtsreifen Tieren überwiegen im Gegensatz dazu die Eosinophilen beträchtlich. Nach Clauberg (1934) zeigt die Hypophyse ausgewachsener Tiere bei gleicher Färbemethodik verschiedene Färbbarkeit der Eosinophilen. Die Zellform ist recht ungleichmäßig, der Kern fast immer rund und liegt zentral oder peripher. Im Vorderlappen des Kaninchens besitzen die Eosinophilen eine spezifische Lagerung, indem sie besonders zahlreich um die Gefäße gelagert sind. Sonst sind sie aber über den ganzen Vorderlappen verteilt. In den Randpartien sind sie aber besonders spärlich. Bei der Ratte und beim Kaninchen treten die Basophilen gegenüber den Eosinophilen und Hauptzellen an Zahl sehr erheblich zurück. Die Elemente des Zwischenlappens der Tiere sind morphologisch von Vorderlappenzellen verschieden. Aus den Hauptzellen gehen die Eosinophilen wie die Basophilen hervor. Aus diesen können wieder granulafreie Elemente vom Aussehen der Hauptzellen entstehen Kraus (1914). Die Hauptzellen zeichnen sich durch ihre schlechte Färbbarkeit aus. Sie zeigen wechselnde Gestalt, ihre Zellgrenzen sind vielfach verschwommen. Die Kerne sind etwas kleiner als bei chromophilen Zellen. Die Basophilen sind größer als die Eosinophilen, sie haben auch einen größeren Kern und enthalten ein Kolloid, das durch Vakuolen darstellbar ist. In jedem Hirnanhang sind Zellen vorhanden, die sich mit keiner der genannten Zellformen völlig vergleichen lassen. Kolloid enthalten oft einzelne Follikel des Vorderlappens, weit häufiger die Rathke'schen Cysten. Umstritten ist, ob die Eosinophilen und Basophilen nur verschiedene Sekretionsstadien der Hauptzellen darstellen, oder ob jeder Chromophilenform eine besondere sekretorische Leistung eigen ist. Uebergangszellen Kraus zwischen Hauptzellen und Basophilen,zwischen granulierten und entgranulierten Zellen kommen vor und erschweren die Beurteilung des Zahlenverhältnisses der einzelnen Zellformen. Wenn also bestimmte Veränderungen in der zelligen Zusammensetzung des Vorderlappens von der veränderten Tätigkeit einer anderen endokrinen Drüse

abhängig erklärt werden, so müssen jene Veränderungen mit einer gewissen Regelmäßigkeit auftreten und so eindeutig sein, daß sie erheblich über die Breite physiologischer Schwankungen hinausgehen.

Auch beim Kaninchen finden sich in der Schwangerschaft die typischen Veränderungen, wie sie Erdheim u. Stumme (1909) für die Hypophyse des Menschen beschrieben haben. Die sich zu Schwangerschaftszellen umwandelnden Hauptzellen nehmen in der Gravidität derart zu, daß sie schließlich die Eosinophilen übertreffen. Nach Kolde (1912) finden sich die Schwangerschaftszellen besonders im vorderen Teil und im sog. Dreieck von Rogowitsch. Die Zellkerne sind sehr groß und meist oval. Nach Ansicht von Kraus entstehen die Schwangerschaftszellen nicht aus den Hauptzellen, sondern aus den Eosinophilen. Die Hormone, die von den übrigen Drüsen ausgehend, auf die Keimdrüsen einwirken, bezeichnen wir als gonadotrope Hormone. Die Hormone, die von der Keimdrüse selbst gebildet werden, als Geschlechts- oder Sexualhormone.

Die Beziehungen zwischen Hypophyse und Keimdrüsen sind die wohl klinisch als auch experimentell am genauesten studierten und am meisten sichergestellten. Die Art dieses Zusammenhangs wurde vor allem durch Exstirpationsversuche geklärt. Ueber die Kastrationsveränderungen der Kaninchenhypophyse und vieler anderer Tiere liegt eine große Zahl von Beschreibungen vor. Die Befunde sind aber bei den einzelnen Tieren und beim Menschen oft recht verschieden. Die ersten Kastrationsversuche unternahm Fichera (1904) an Hähnen, weiblichen Meerschweinchen und Kaninchen. Er fand eine beträchtliche Vergrößerung der Hypophyse, sowie histologisch eine Vermehrung der eosinophilen Zellen. Brauer (1928) und Kolde (1912) sahen bei kastrierten Kaninchen ebenfalls eine Vermehrung der Eosinophilen. Von vielen Autoren Cimoroni (1907), Trautmann (1909), Schönberg u. Sakaguchi (1917), Wittek (1913), Nukariya (1926), Lehmann (1927), Poos (1927), Berblinger (1932) u. a. sind diese Befunde bestätigt worden.

Pirsche (1902), Kon (1908), Kühn (1910), Marassani u. Luciani (1912) u. Steward (1922) konnten keine größeren Veränderungen feststellen. Die vorhandenen Widersprüche lassen sich wohl dadurch erklären, daß die Tiere nicht gleichmäßig auf die Kastration reagieren. Vielleicht spielt auch Alter, die Einwirkung äußerer Einflüsse

und die Zeit nach der Kastration eine große Rolle. So konnten E. T. Ellison und I. M. Wolfe (1934) in ihren Untersuchungen an 140 Ratten feststellen, daß bis zum 30. Tag nach der Kastration die Zahl der basophilen Zellen von 4,6 bis 14,2% zunimmt. Dabei kommt es nach anfänglichem Granulaverlust zu einer erheblichen Größenzunahme der Zellen und Ausbildung von mit Anilinblau tiefblau färbbaren Granula. Die Größenzunahme geht über den 30. Tag hinaus unter Vakuolenbildung weiter. Während sich im Hypophysenspalt steigende Kolloidmengen finden, bilden sich die typischen Kastrationsformen. Vor dem 30. Tag ist dieser Zelltyp nicht nachweisbar. Nach 180 Tagen finden sich 13%. Die Basophilen nahmen entsprechend ab. Die Eosinophilen unterliegen nur geringen Schwankungen. Bis zum 60. Tag ist eine geringe Zunahme nachweisbar, die später von einer Rückbildung gefolgt ist. Die wesentlichsten morphologischen Aenderungen treten nach dem 90. Tag nach der Kastration ein, nach dem 230. Tag sind sie abgeschlossen. Hohlweg und Dorn (1932) fanden bei der kastrierten Ratte die Veränderungen nach 3 Wochen vollkommen ausgebildet.

Auf Grund der bisherigen Ergebnisse lassen sich an der Hypophyse des kastrierten Kaninchens Vergrößerung des Hypophysenvorderlappens, starke Vermehrung der eosinophilen Zellen, die sich in allen Teilen der Drüse ziemlich gleichmäßig finden, und Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes feststellen.

III. Literaturberichte über die Hypophyse bei Veränderung der Schilddrüsenfunktion.

a) Schilddrüsenunterfunktion.

α) Mensch.

Die Tatsache der korrelativen Veränderungen läßt sich heute kaum mehr anzweifeln. Bekannt ist der Einfluß von Hypophyse, Schilddrüse und Keimdrüse auf das Längenwachstum oder das Auftreten von Stoffwechselstörungen nach völliger oder teilweiser Ausschaltung einer dieser endokrinen Drüsen. Worin bestehen nun die korrelativen Veränderungen? Hier müssen die mikroskopischen Befunde, die beim Menschen erhoben werden konnten, und die Erfahrungen, welche im Tierexperiment gesammelt wurden, getrennt behandelt werden, weil, wie gesagt, der Bau des Hirnanhangs bei Mensch und Tier verschieden ist. Schon lange ist eine gegenseitige

nähere Beziehung zwischen der Thyreoidea und der Hypophyse vermutet worden, namentlich hat bereits Virchow auf die histologische Aehnlichkeit beider Organe mit Nachdruck hingewiesen. Diese Zusammengehörigkeit fand denn auch eine Stütze in den Untersuchungen bei angeborenem und erworbenem Myxödem. Die meisten Autoren Schönemann (1892), Mac Callum und Fabian (1907), Schilder und Zuckermann (1913) fanden die Hypophyse vergrößert, Schilder (1911) unter Auftreten einer neuen, den Schwangerschaftszellen ähnelnden Zellform, nur Benda (1904) und Ponfick (1899) haben eine Verkleinerung festgestellt. Bei postoperativem Myxödem des Erwachsenen, bei der Kachexia thyreopriva haben Abrikosoff (1904), Kamo, Wegelin (1925) u. a. fast beständig eine Vergrößerung der Hypophyse infolge Vermehrung der Hauptzellen gefunden. Berblinger (1932) behauptet dagegen, die Hypophyse wäre kaum vergrößert gewesen oder gar ganz normal, und es könnte dann die Vermehrung der Hauptzellen auch ohne Vergrößerung des Organs stattfinden. Durch mikroskopische Untersuchungen haben die einen Staemmler (1915), Brauchli (1925) nur die Verminderung der Eosinophilen festgestellt; die anderen Abrikosoff, Kamo und Wegelin Mangel an basophilen Zellen und Verminderung der Eosinophilen. Berblinger (1921) hält seine Befunde, die auch von anderen angegeben sind, die Vermehrung der Hauptzellen, wie ihre Plasmazunahme mit dem hypothyreotischen Zustand für ursächlich verknüpft. Nach Schönemann (1892) besteht keine kompensatorische Hypertrophie der Hypophyse bei Degeneration der Schilddrüse. An einem großen, mit Struma behafteten Material stellte er anatomische Veränderungen fest, die vorzugsweise in einer Vermehrung der chromophilen Zellen bestehen. Er faßt die Entwicklung der chromophilen Zellen als Zeichen einer Degeneration auf und setzt diese in Parallele zur Schilddrüsendegeneration. Ferner nimmt er an, daß eine gemeinsame unbekannte Noxe gleichzeitig die genetisch verwandte Hypophyse und Schilddrüse betrifft. Demgegenüber beschrieben Boyce (1893) und Beadles (1893) Fälle, bei welchen die Thyreoidea stark atrophisch war oder auch fehlte und die Hypophyse eine Vergrößerung zeigte, allerdings enthielten die Hypophysen sehr viel Kolloid. Comte (1898) stellte ebenfalls wie Schönemann bei Kropf oder Myxödem eine Vermehrung der Chromophilen fest, die aber häufig Regenerationserscheinungen

zeigten; ferner fand er überall reichliche Mengen Kolloidsubstanz und besonders der drüsige Teil war stark vascularisiert. Comte faßt den Zustand der Hypophyse auf als einen Zustand der vikariierenden Funktion. Dagegen kommt de Coulon (1897) wiederum zum entgegengesetzten Resultat. Er sieht in den Veränderungen der Hypophyse bei Kretinismus eine Atrophie des drüsigen Teiles des Hirnanhanges; und zwar findet er im Vergleich zu normalen Hypophysen ein starkes ausgesprochenes Bindegewebsstroma, erweiterte Blutgefäße und verschmälerte Zellstränge. Ebenso konnte Falta (1913) bei sporadischem Kretinismus und Myxödem keine Vergrößerung der Hypophyse feststellen. Das völlige Fehlen jeglichen Schilddrüsengewebes scheint innerhalb weniger Monate oder Jahre den Tod des Menschen herbeizuführen. Thomas hat ausführlich auseinandergesetzt, daß Kinder mit angeborenem Mangel der Schilddrüse fast nie lange lebensfähig sind, oder wenn sie länger leben, keinen vollständigen Mangel der Schilddrüse aufweisen können. Das reinste von der Natur durchgeführte Experiment eines totalen Schilddrüsenausfalles beim Menschen (Thyreoaplasie, Athyreose) liegt im kongenitalen Myxödem vor. Infolge der Entwicklungshemmung oder Involution fehlt hierbei die Schilddrüse vollständig oder fast vollständig. Bei kongenitalem und erworbenem Myxödem beobachtete eine große Zahl von Untersuchern Aschoff (1899), Berblinger (1921), Ceelen (1921), Uhthoff (1898), eine Vergrößerung der Hypophyse bei gleichzeitiger struktureller Veränderung, die sich hauptsächlich in einer Vergrößerung der Hauptzellen und Vermehrung der Zwischenzellen äußerte. Der gegenteilige Befund einer kleinen Hypophyse bei angeborenem Schilddrüsenmangel wurde von Dieterle (1906), Schilda, Maresch u. a. mitgeteilt. Diese Fälle, die makroskopisch keine Veränderung der Hypophyse zeigten, wiesen jedoch mikroskopisch zum größten Teil die für die Thyreoidektomie charakteristisch beschriebenen Befunde auf. Bei Thyreoaplasie ist also immer eine Veränderung des Hypophysenvorderlappens zu finden, ganz unabhängig davon, ob der Mangel der Schilddrüse angeboren ist oder operativ entstand. Dabei darf nicht unerwähnt bleiben, daß die Vergrößerung und Vakuolisierung der Hauptzellen des Vorderlappens ein Bild darstellt, das den Bildern der Schwangerschaftsveränderung der Hypophyse

weitgehend ähnlich ist (Roessle, Berblinger, Wegelin.)

β) Tiere.

Auch in der tierexperimentellen Pathologie findet man mehrere Untersuchungen über die Beziehungen zwischen Hypophyse und Hypothyreose. Rogowitsch und Stieda (1882) fanden, daß bei Kaninchen nach Totalexstirpation der Thyreoidea Veränderungen in der Hypophyse auftreten, welche auf eine kompensatorische Funktion dieses Organes schließen lassen. Im Hypophysenvorderlappen stellte Rogowitsch eine wesentliche Vermehrung der Hauptzellen fest, während die eosinophilen Zellen nur wenig an Zahl zunahmen und der Hinterlappen unverändert blieb. Im Mittellappen fand Biedl (1913) vermehrte Ansammlung von Sekret.

Nach Veröffentlichung der ersten Versuche ist die Frage nach den Wechselbeziehungen beider Drüsen nicht mehr zur Ruhe gekommen. Von einer Reihe von Autoren sind in der folgenden Zeit die Einwirkungen der Thyroidektomie auf die Hypophyse verschiedener Tiere untersucht worden: Dastre (1889), Gley (1891), Pizzoni und Centanni (1890), Ewald und Rockwell (1890), Horsley (1891), Schwarz (1892), Vassale (1892), Rosenblatt (1895), Blumenreich und Jakoby (1896), Leonhardt (1897), Munk (1897), Traina (1898), v. Eiselsberg (1901), Luzzatto (1903), Torri (1904), Phaon (1907), Hagenbach (1907), Alquier (1907), Cinoroni (1907), Lucien und Parisot (1908), Herring (1908), Walter (1910), Simpson und Hunter (1910), Viguier (1911), Tatum (1913). Die umfassende Literaturübersicht Trautmanns (1915) läßt auch erkennen, daß sich die Befunde der verschiedenen Verfasser schon hinsichtlich der Größen- wie auch Bauveränderungen des Hirnanhangs schroff gegenüberstanden. Zahlreiche Autoren wie Biedl, Degener (1913), Hofmeister (1894) u. a. konnten im großen und ganzen die Angaben von Rogowitsch und Stieda bestätigen. Allerdings wurde auch in einigen Fällen von Exstirpation der Schilddrüse an Kaninchen keine Vergrößerung der Hypophyse nachgewiesen (Katzenstein 1899). Das gleiche berichtet Trautmann (1909). Durch seine eigenen Versuche (1916) konnte er nachweisen, daß der Widerspruch in den Ergebnissen insbesondere darauf beruht, daß die Rückwirkung der Thyreoidektomie bei den einzelnen Tierarten

in ihrer Art und Stärke oft sehr verschieden ist. Schon bei den von ihm benutzten Tierarten: Ziegen, Katzen und Hunden, zeigen die in der Hypophyse hervorgerufenen Veränderungen beträchtliche Unterschiede. Dazu kommt, wie er auf Grund eigener Betrachtungen feststellen konnte, daß auch die Länge der Versuchsdauer und die Art der Ernährung von wesentlicher Bedeutung ist. Poos (1927) berichtet über seine vergleichenden Versuche zur Feststellung der Hypophysenveränderungen nach Thyreoidektomie, daß diese sich über das ganze Organ erstrecken können, doch sind bei den verschiedenen Tierarten die einzelnen Hypophysenlappen in wechselndem Maße befallen. So sah er bei der Rattenhypophyse in erster Linie eine Reaktion des Mittellappens, bei der Hundehypophyse war es vornehmlich der Mittellappen und der Vorderlappen, während bei der Katzenhypophyse die Veränderungen im Mittellappen gegenüber denen in der Adenohypophyse stark zurücktraten. Die histologischen Untersuchungen der späteren Autoren haben aber die oben angegebenen Befunde von Rogowitsch wieder und zwar bei fast sämtlichen Tierarten bestätigt. Sie fanden die Eosinophilen immer vermehrt. Biedl vor allen Dingen wies darauf hin, daß bei Hunden, der Zwischenlappen nach Thyreoidektomie sich vergrößerte und man gerade in diesen Fällen deutlich die Abgrenzung des Zwischen- oder Mittellappens vom Vorder- oder Hinterlappen erkennen kann, da in den Hohlräumen des Zwischenlappens sehr reichlich Kolloid auftritt. Daß diese Veränderung des Mittellappens mit der Entfernung der Schilddrüse in Zusammenhang steht, konnte Livingston (1914) dadurch nachweisen, daß bei Verfütterung von Schilddrüsensubstanz nach Exstirpation der Schilddrüse, die Veränderungen im Zwischenlappen nicht gefunden wurden, während sie bei Kontrolltieren regelmäßig auftraten. Romeis (1934) untersuchte die Hypophysen an 7 Kropfhunden (Struma adenomatosa) und konnte makroskopisch an der Hypophyse nichts auffallendes feststellen. Mikroskopisch war im Vorderlappen dieser Tiere eine eigentümlich hellkernige Zellart festzustellen, die sich durch die Größe ihres scharf begrenzten Zelleibes und die Größe ihres chromatinarmen Kernes von den übrigen Zellarten der Praehypophyse sehr deutlich unterschieden. Romeis bezeichnete diese als Strumazellen. Sie scheinen dem bei verschiedenen Tierarten nach Thyreoidektomie auftretenden Zelltypus nahe zu stehen. Die eosinophilen Zellen der Adenohypophyse waren reichlich vorhanden, die basophilen

Zellen vermindert. Die Zahl der Hauptzellen entsprach der Norm. In der Neurohypophyse fiel eine ungewöhnlich starke Durchtränkung mit sog. Kolloidsubstanz auf.

Vergleicht man nun die Befunde beim Menschen mit denen des Tierexperimentes, so tritt das gegensätzliche Verhältnis zwischen Hypophyse und Schilddrüse in vielen Fällen bei beiden deutlich zutage.

Eppinger, Falta und Rudinger (1913) haben in ihren Versuchen gezeigt, daß die Wechselwirkung der innersekretorischen Drüsen zum Teil darin zum Ausdruck kommt, daß gewisse Organe einander in ihrer Tätigkeit fördern, andere wiederum einander hemmen.

Mit der Annahme fördernder und hemmender Wechselwirkung der endokrinen Drüsen allein kommt man aber in der Pathogenese dieser Organe nicht aus. Es müssen noch andere kompliziertere Vorgänge im Spiele sein als die bloße Förderung bezw. Hemmung eines Organs durch das andere.

b) Schilddrüsenüberfunktion.

α) Mensch.

Die in Tierversuchen gefundenen Hypophysenveränderungen bei Hyperthyreosen gaben Veranlassung, auch der Frage beim Menschen nach Beziehungen zwischen Hypophyse und Schilddrüse näher zu treten, und besonders die Hypophysenveränderungen bei Ueberfunktion der Schilddrüse zu klären. Von vielen Autoren werden hier eigenartige Veränderungen beschrieben. Kraus (1923) untersuchte die Hypophyse in 6 Fällen von Morbus Basedowi und fand nach genauer histologischer Untersuchung in 5 Fällen, daß neben der Gewichtsverminderung der Verminderung der Chromophilenzahl, die sich in erster Linie auf die Eosinophilen bezieht, auch noch mehr oder weniger schwere regressive Veränderungen, vor allem an den basophilen Zellen vorkommen können, wenngleich sich solche auch an anderen Zellformen erkennen ließen. Er betont, daß bei Basedow'scher Krankheit recht regelmäßig eine starke Blutfüllung der Hypophysenkapillaren angetroffen wird. Die Strukturveränderungen sind bei Hyperthyreosis degenerativer Natur. Sie werden nicht regelmäßig angetroffen, sie können, obwohl ihre Deutung bisher aussteht, als korrelativ bedingt angesehen werden.

Nach Ansicht von Kraus ist Benda der erste, der auf pathologische Veränderungen der Hypophyse beim Basedow

hingewiesen hat und vor allem eine Verkleinerung in zwei von drei Fällen beschrieb, während im dritten Falle bloß der Vorderlappen verkleinert erschien. Histologisch fanden sich verschmälerte Zellstränge aus kleinen Chromophilen.

Comte (1898) beschreibt die Hypophyse in zwei Fällen von Basedow und findet ein Gewicht von 0,415 bezw. 0,850 g. Die chromophilen und chromophoben Zellen waren zahlreich, der Kolloidgehalt in einem Fall sehr reichlich, in dem anderen spärlich.

Nach Pettavel (1912) zeigt die Hypophyse beim Basedow in einem Falle normales Gewicht und histologisch keine Besonderheiten bis auf eine starke Hyperämie, die auch von anderen Autoren erwähnt wird, in einem anderen Falle Hyperämie und Verminderung der Chromophilen, und zwar besonders der Eosinophilen.

In 2 Fällen von Basedow fand Kon (1908) die Hypophyse 0,6 g schwer und histologisch normal, das andere Mal mit spärlicher Entwicklung der chromophilen Zellen und verschmälerten Drüsensträngen. Verminderung der Chromophilen wird auch von Rautmann (1915) angegeben; ebenso von Roessle (1914) in einem Fall von gleichzeitigem Morbus Basedowi und Addisoni, wobei namentlich die Basophilen sehr spärlich vertreten waren. Askanazy (1912) fand die Hypophyse bei Morbus Basedowi nicht wesentlich verändert.

Kraus kommt zu folgendem Schluß: Wenngleich die bisher spärlichen und wenig genauen Hypophysenbefunde beim Basedow recht verschieden sind, so geht doch aus den Arbeiten hervor, daß Verkleinerung der Hypophyse und Verminderung der chromophilen Zellen relativ oft beobachtet wurde. Seine eigenen Fälle sollen zeigen, daß neben der Gewichtsverminderung und der Verminderung der Chromophilenzahl, die sich in erster Linie auf die Eosinophilen bezieht, auch noch mehr oder weniger schwere regressive Veränderungen, die vor allem an den basophilen Zellen vorkommen können, wenngleich sich solche auch an anderen Zellformen erkennen lassen.

Bei Betrachtung der korrelativen Hypophysenveränderungen, über die beim Menschen vielfache Untersuchungen vorliegen, ergibt sich doch eine bis zu einem gewissen Grade unterscheidbare Hypophysenreaktion, nämlich nach Ovarienausfall vornehmlich die Eosinophilenzunahme, bei Hypothyreose und Athyreose am häufigsten das Auftreten hyper-

trophischer Hauptzellen mit Zeichen von Zelluntergang, in der Schwangerschaft regelmäßig die Entwicklung hypertrophischer Hauptzellen ohne jede Merkmale und bei Thyreotoxikose Verminderung der Eosinophilen.

Bisher ist es aber noch nicht möglich, die verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen richtig zu beurteilen. Noch heute besteht keine einheitliche Auffassung über die funktionelle Auffassung der Kolloidvermehrung und Verminderung; wir wissen nicht, ob bei den Entartungen reine hypo- resp. hyperfunktionelle Zustände vorliegen oder ob es im wesentlichen Dysfunktionen sind.

Die in der Literatur niedergelegten Erfahrungen über die Hypophysenveränderungen bei Schilddrüsenaplasie, strumöser Degeneration und Basedowifizierung der Schilddrüse sind nicht einheitlich genug, um den einzelnen Formen der Schilddrüsenerkrankungen entsprechende Formen von Hypophysenveränderungen gegenüberstellen zu können. Etwa hier waltende Beziehungen sind bisher nicht mit genügender Regelmäßigkeit morphologisch festgestellt, woraus aber kein Schluß auf ein Nichtbestehen von gesetzmäßigen Beziehungen abgeleitet werden darf.

β) Tier.

Die Hypophysenveränderungen bei Ueberfunktion der Schilddrüse hat man im Tierversuch dadurch zu klären versucht, daß man Schilddrüse oder synthetische Schilddrüsenpräparate per os oder parenteral zuführte. Von den bisherigen wenigen Mitteilungen der Literatur sind besonders die Versuche der Japaner Y. Kiyonari und S. Nishimura zu erwähnen (1927). Sie studierten die histologischen Veränderungen der Hypophyse der weißen Ratten nach Verabreichung von Schilddrüsensubstanz. Leider ist über die Versuchsdauer sowie über die Menge der verabreichten Substanz nichts berichtet. Sie kamen zu folgenden Resultaten:

1. Im epithelialen Hauptteil der Hypophyse, der für die Untersuchung hauptsächlich in Betracht kam, fanden sie im Frühstadium Hyperämie und damit Vermehrung des Interstitiums. Die Hauptzellen waren im Anfang etwas vermehrt. Darauf verwandelte sich ein Teil von ihnen in die sogenannten spezifischen Zellen (ähnlich den sogenannten Schwangerschaftszellen). Andrerseits waren eigentümliche Kerneinschlüsse und Kolloidkügelchen zwischen den Drüsenzellen zu sehen. Im

weiteren Verlauf traten allmählich an den chromophilen Zellen degenerative Veränderungen (Schrumpfung der Zellen, Verminderung der Zellzahl und Vakuolisierung im Protoplasma usw.) auf.

2. Diese Veränderungen im Vorderlappen der Hypophyse waren von der Fütterungsdauer, der Gesamtmenge der gegebenen Schilddrüsensubstanz und weiter vom Alter der Tiere abhängig.

In neuerlichen Untersuchungen berichtet 1932 Schatz über den quantitativen Einfluß des Hungers und der Schilddrüsenfütterung auf die Hypophyse bei der erwachsenen männlichen weißen Hausmaus. An 30 männlichen weißen Hausmäusen wurde in 6 Versuchen der Einfluß akuten und chronischen Hungers und von Schilddrüsenfütterung mit verschiedenen großen Dosen und in verschiedener Kombination mit Hungereinwirkung untersucht. Die Hypophysen wurden sämtlich in Serienschnitte zerlegt, die Schnitte gezeichnet und nach den Zeichnungen die Mengen der einzelnen Hypophysenlappen bestimmt. Die Ergebnisse der Versuche waren folgende:

Bei akutem Hunger werden Körpergewicht und Hypophysengewicht reduziert. Bei chronischem Hunger wird zuletzt das Hypophysengewicht stärker betroffen als das Körpergewicht. Die Abnahme der Hypophysengewichte ist hauptsächlich einem Rückgang des Mittellappens zuzuschreiben, während der Hinterlappen am wenigsten vermindert wird. Die Schilddrüsenfütterung schädigt die Hypophyse viel stärker als der Hunger, auch dann, wenn die Stoffwechselsteigerung, welche bei Schilddrüsenfütterung entsteht, durch entsprechend gesteigerte Nahrungszufuhr ausgeglichen wird. Die einzelnen Lappen werden gleichmäßig reduziert, auch der Hinterlappen, der beim Hungerversuch wenig leidet. Im Vorder- und Hinterlappen tritt eine starke Vascularisation und Hyperämie auf, die wohl als spezifisch für die erhöhte Schilddrüsenwirkung anzusprechen ist.

B) Experimenteller Teil.

I. Eigene Untersuchungen an Kaninchen.

I. Eigene Versuche mit verschiedenen Schilddrüsenpräparaten.

a) Verwandte Präparate.

1. Elityran.
2. Thyroxin-Roche.
3. Thyroxin-Schering.

b) Tiermaterial: Kaninchen (Lepus cuniculus) Gesamtzahl: 10 ausgewachsene gesunde weibliche Tiere mit einem Durchschnittsgewicht von 3514 g.

1. Versuchsserie: 2 kräftige gesunde Weibchen behandelt mit intramuskulären Injektionen von Elityran und 1 Kontrolltier.
2. Versuchsserie: 5 gesunde Weibchen behandelt mit subcutanen Injektionen von Thyroxin-Roche und 1 Kontrolltier.
3. Versuch: 1 gesundes Weibchen gefüttert mit Thyroxin-Schering.

Die gesamte Frage der Schilddrüsenfunktion erhielt einen neuen Anstoß dadurch, daß es zunächst Kendall (1915) gelang, das Hormon zu isolieren. Voll auszuwerten war diese Entdeckung aber erst, nachdem Harrington (1920) die Konstitutionsformel richtig stellen und auf Grund derselben zur synthetischen Darstellung des Schilddrüsenhormons gelangte. Dieses Hormon, der Dijodoxyphenyläther des Dijodthyrosins, ist das Thyroxin. Durch zahlreiche Untersuchungen (Haffner, Schittenhelm usw.) wurde nachgewiesen, daß das Thyroxin alle charakteristischen Wirkungen des Schilddrüsenhormons hervorruft. Ein Vergleich der verschiedenen synthetischen Schilddrüsenpräparate ist sehr schwierig, da es keine einheitliche Eichungsmethode gibt. Einen gewissen Anhalt erhält man durch Vergleich des Jodgehaltes.

Die engen Wechselbeziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse treten in neuester Zeit wieder in den Vordergrund des Interesses. Untersuchungen von M. Aron, F. Loeb, Janssen und Loeser, C. Dehme und

H. Paal führten zur Auffindung einer Substanz, die aus der Hypophyse gewonnen, eine morphologische und dynamische Veränderung der Schilddrüse herbeiführt. W. Schoeller und C. Junkermann (1931), denen wir eine besonders gute Darstellung dieser Substanz verdanken, schlugen für sie den Namen „Thyreotropes Hormon" vor. Schittenhelm und Eisler (1933) stellten fest, daß das thyreotrope Hormon auch noch im Zwischenhirn und Liquor der Katze vorkommt. Die thyreotrope Substanz wurde bisher in den Vorderlappen von Rind, Schwein, Kaninchen, Katze, Ratte und Meerschweinchen nachgewiesen. Den höchsten Hormongehalt zeigt die Rattenhypophyse, den geringsten die Hypophyse des Meerschweinchens. Im Gegensatz zum Thyroxin ist das thyreotrope Hormon nicht peroral wirksam. In vollkommen trokkenem Zustande ist es auch unbeschränkt haltbar. Loeser (1934) konnte feststellen, daß die schilddrüsenwirksame Substanz des Vorderlappens auch im Blut vorkommt, und daß der Hormongehalt des Blutes nach Entfernung der Schilddrüse ansteigt. Nach den Untersuchungen von Loeb, Bassel und Friedmann (1930), sowie Aron, van Con und Stahl (1931) wird die Wirkung thyreotroper Substanz der Vorderhypophyse auf die Thyreoidea durch gleichzeitige Verabreichung von Schilddrüsensubstanz abgeschwächt. Loeser fand auch, daß die Hormonwirkung nicht an den Nervenweg gebunden ist, und daß sie abhängig ist vom Funktionszustand des Erfolgorgans, der Schilddrüse. Grundbedingung für die Entfaltung der dem thyreotropen Wirkstoff eigenen Wirkung ist eine günstige Reaktionslage der Thyreoidea. Die Wertbestimmung des Hormons ist eine biologische. Nach Junkmann und Schoeller (1933) gilt als Einheit die Menge, die bei einem von zwei Meerschweinchen in der Schilddrüse gerade die ersten Zeichen der Basedowifizierung hervorruft.

Die im Tierversuch nachgewiesene funktionelle Zusammengehörigkeit zwischen Hypophyse und Schilddrüse ist bisher für den menschlichen Organismus nur insoweit bekannt, als sie anatomisch faßbar ist. Müller, Eitel und Loeser (1935) fanden in ihren Untersuchungen, daß die menschliche Hypophyse ebenso wie die tierische thyreotropes Hormon enthält. Eine bestimmte Abhängigkeit von Alter und Geschlecht war nicht nachweisbar. Auffallend war der hohe Hormongehalt bei gewissen Erkrankungen wie Tuberkulose und anderen Infektionskrankheiten.

Anderson und Collip (1934) haben im Blute zuerst einen antithyreotropen Schutzstoff nachgewiesen, der auch nach Entfernung der Hypophyse erhalten bleibt. Loeser (1935) wies auch nach, daß die antithyreotrope Schutzkraft des Blutes hypophysenloser Tiere durch das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens verstärkt wird. Ihre Bildung kann daher nicht in der Hypophyse erfolgen. Nach Angaben von Magistris (1935) ist der antithyreoidale Schutzstoff aus Hypophysenvorderlappenpulver zu gewinnen. Bisher ist die Herkunft der antithyreotropen Schutzkraft noch nicht sichergestellt. Eitel und Loeser (1935) beobachteten, daß sie nach Schilddrüsenentfernung verschwindet und wieder auftritt, wenn einem schilddrüsenlosen Tier Schilddrüseninkret oder Thyroxin zugeführt wird, dies weist darauf hin, daß die Bildung der Schutzsubstanz durch Schilddrüsenstoffe vermittelt wird.

1. Von der J. G. Farbenindustrie A. G. wird über die Herstellung, chemische Eigenschaften und über die pharmakologische Wirksamkeit des neuen Schilddrüsenpräparates „Elityran" im Tierexperiment folgendes berichtet:

In gemeinsamer Arbeit mit Prof. Blum (Frankfurt) gelang es, durch weitgehende Fraktionierung eine besonders hochwertige Schilddrüsensubstanz, das Elityran, zu isolieren. Das Schilddrüsenpräparat ist ein negatives Thyreoglobulin, das vollständig auf kaltem Wege hergestellt ist. Elityran besitzt einen Jodgehalt von 0,7—1% und darüber hinaus. Dieser für ein Jodeiweiß schon recht erhebliche Jodgehalt verhält sich zu demjenigen des Thyroxins ungefähr wie 1:80.

Im vergleichenden Stoffwechselversuch aber ist unter Zugrundelegung des Jodgehaltes die Wirksamkeit gegenüber dem Thyroxin eine etwa zehnfache (10:1). Die Eigenschaften, die für ein wirksames Schilddrüsenpräparat verlangt werden, haben im Vergleich mit Thyroxin die überlegene Wirksamkeit des Elityrans ergeben.

2. Thyroxin-Roche ist ein nach den Angaben von Harrington und Berger dargestelltes synthetisches Thyroxin. Es entfaltet die der Schilddrüse zukommenden charakteristischen Stoffwechselwirkungen. Als chemisch einheitlicher Körper ermöglicht Thyroxin-Roche gleichmäßige und individualisierende Dosierung und dadurch eine weitgehende Ausschaltung von unerwünschten Nebenwirkungen.

Schittenhelm und Eisler, Mouson, Abelin u. a. haben darauf hingewiesen, daß das Thyroxin-Roche im Ge-

gensatz zu den integralen Schilddrüsenpräparaten per os gegeben, viel weniger wirkt als bei subcutaner Verabreichung. Die Bindung an einen Eiweißkörper könnte also wie auch Oswald hervorhebt, ihre Bedeutung für die Absorption haben. Eine andere Erklärung wird aber neuerdings von der Firma Hoffmann-La Roche gegeben: Das Thyroxin ist in reiner fester Form viel schwerer löslich und resorbierbar als in der Form des Natriumsalzes.

3. Thyroxin-Schering ist ein nach einem besonderen zum Patent angemeldeten Verfahren der Fa. E. Schering, Berlin synthetisch dargestelltes Präparat. Es enthält rund 65% Jod und ist in Wasser schwer löslich. Es wird in Tabletten zu je 1 mg und je 0,3 mg und in gelöster Form in Ampullen zu je 1 ccm, enthaltend 1 mg, geliefert.

I. Versuchsserie.

Zwei ausgewachsene kräftige weibliche Kaninchen mit einem Gewicht von 3780 g und 3960 g erhielten täglich Elityran 22 Tage lang intramuskulär injiziert.

I, 1. Nr. 1 (3780 g) erhielt erst 7 Tage 0,2 ccm, dann 3 Tage 0,3 ccm, 4 Tage 0,5 ccm, 7 Tage 1 ccm und am letzten Tag noch 1,3 ccm. Das Gewicht wurde öfters kontrolliert. Nach 8 Tagen (verabreichte Gesamtdosis 1,4 ccm) war noch keine Gewichtsveränderung feststellbar, auch noch nicht nach 14 Tagen (Gesamtdosis 4,3 ccm). Nach 22 Tagen (verabreichte Gesamtdosis 12,6 ccm) wurde dies Tier getötet und die Hypophyse herausgenommen. Das Gewicht am Schluß der Behandlung betrug 3720 g hatte also nur 60 g abgenommen.

I, 2. Das zweite Tier (3960 g) erhielt gleich höhere Dosen injiziert und zwar pro die 7 Tage 0,3 ccm, dann 4 Tage 0,5 ccm 3 Tage 1 ccm, schließlich 7 Tage die starke erhöhte Dosis von 2 ccm und am letzten Tage noch 4,2 ccm. Nach der ersten Woche (Gesamtdosis 2,1 ccm) war die geringe Gewichtsabnahme von 70 g vorhanden, nach weiteren 8 Tagen (Gesamtdosis 7,1 ccm) war das Gewicht auf 3770 g gesunken.

Am 23. Tage wurde dies Tier ebenfalls obduziert. Es wog jetzt nur noch 3650 g, hatte also 310 g abgenommen.

Die Injektionen wurden von beiden Tieren ohne Störung des Allgemeinbefindens vertragen.

Das Kontrolltier 3300 g behielt in den ersten 14 Tagen das gleiche Gewicht. In den letzten 8 Tagen nahm es 150 g zu.

Makroskopisch war an den Hypophysen dieser Tiere im Vergleich mit der des Kontrolltieres keine Veränderung feststellbar.

Hypophysengewicht Nr. 1 38 mg
„ „ 2 32 mg
„ „ 9 38 mg (Kontrolle)

II. Versuchsserie.

Die Versuchstiere 3050 g und 3020 g bekamen täglich 21 Tage lang Thyroxin-Roche unter die Rückenhaut injiziert.

II, 3. Tier 3 (3050 g) erhielt pro die an den ersten 7 Tagen 0,2 ccm, an weiteren 7 Tagen 0,3 ccm und in den letzten Tagen 0,5 ccm. Nach der ersten Woche (Gesamtdosis 1,4 ccm) hatte dies Tier 120 g abgenommen. Nach 14 Tagen (Gesamtdosis 3,5 ccm) bestand eine Gewichtsabnahme von 520 g. Obwohl nun noch 8 Tage lang eine höhere Dosis gegeben wurde, fiel das Gewicht nicht weiter ab. Anfangs vertrug dies Tier die Injektionen gut, es war eine Steigerung der Lebhaftigkeit zu beobachten. Später wurde es schwächer und war nicht mehr so lebhaft. Es trat auch ein zunehmender Haarausfall auf.

II, 4. Versuchstier Nr. 4 erhielt gleich eine höhere Dosis und zwar pro die in der ersten Woche 0,3 ccm und in der zweiten 0,5 ccm. In den letzten 7 Tagen wurden sogar 1 ccm täglich injiziert. Nach 8 Tagen war ein Gewichtsverlust von 130 g und nach 14 Tagen eine Abnahme von 410 g vorhanden. Am Schluß des Versuches betrug das Gewicht nur noch 2450 g.

Während der ganzen Behandlungsdauer war dies Tier sehr lebhaft. Obwohl ihm höhere Dosen injiziert wurden, reagierte es nicht so stark darauf wie Nr. 3. Die Gewichtsabnahme ist hier auch viel regelmäßiger (s. Tabelle). Das Gewicht vom Kontrolltier Nr. 7 blieb immer gleich. Alle Tiere dieser Serie wurden nach 21 Tage langer Versuchszeit getötet und die Hypophysen herausgenommen.

Makroskopisch waren hier nun besonders bei Nr. 4 deutliche Verkleinerung der Hypophyse gegenüber der des Kontrolltieres erkennbar.

Hypophysengewicht Nr. 3 30 mg
" " 4 14 mg
" " 10 38 mg (Kontrolle)

Es wurden nun noch 3 anderen weiblichen Kaninchen mit einem Anfangsgewicht von 4750, 4500 und 2250 g täglich Thyroxin-Rocheinjektionen subcutan verabreicht.

II, 5. Tier 5 (4750 g) erhielt pro die 0,5 ccm. Erst in der zweiten Woche nahm das Gewicht um 150 g ab, in der dritten Woche weitere 50 g. Vom 20.—25. Tage trat die starke Gewichtsabnahme von 600 g ein. Am 26. Tage kam das Tier mit einem Gewicht von 3600 g zum Exitus. Die estirpierte Hypophyse zeigte makroskopisch eine Verkleinerung. Bei der Sektion war dies Versuchstier schwanger. Die injizierte Gesamtdosis betrug 11,0 ccm und die Gesamtgewichtsabnahme 24,2%.

II, 6. Tier 6 (4500 g) wurde täglich ebenfalls 0,5 ccm injiziert. Es zeigte bereits in der ersten Woche den hohen Gewichtsverlust von 250 g, ohne in der zweiten Woche weiter an Gewicht zu verlieren. In der folgenden Woche nahm es dann 100 g ab und verlor in der vierten Woche 600 g. Am 27. Tage wurde dies Tier nach einer injizierten Gesamtdosis von 11,5 ccm ebenfalls seziert. Auch hier war makroskopisch eine Verkleinerung der Hypophyse festzustellen. Die Gesamtgewichtsabnahme betrug 28,8%.

II, 7. Tier 7 (2250 g) erhielt die fast gleiche Dosis wie Tier 5 und 6 aber in einer viel kürzeren Zeit. 11 Tage lang wurden ihm pro die 1 ccm injiziert und am 12. Tage noch 1,5 ccm. Es trat hier gleich eine Gewichtsabnahme von 100 g ein. Bis zum 12. Tage fiel das Gewicht langsam weiter bis auf 1700 g. Injizierte Gesamtdosis 12,5 ccm und Gesamtgewichtsverlust 24,4%. An dieser Hypophyse war makroskopisch keine Veränderung festzustellen. Alle drei Tiere zeigten außer einer zunehmenden Lebhaftigkeit und geringem Haarausfall keine Besonderheiten.

III. Fütterungsversuch.

Versuchstier Nr. 8 (2910 g) wurde 3 Wochen lang mit Thyroxin-Scheringtabletten gefüttert. In der ersten Woche wurde pro die 1 Tablette zu 0,3 mg verabreicht, in den nächsten 8 Tagen erhielt es tgl. 1 Tabl. zu 1 mg, dann an weiteren 4 Tagen tgl. 2 Tabl. zu 1 mg und in den letzten 3 Ta-

gen tgl. 3 Tabl. zu 1 mg. Die Tabletten wurden immer gut genommen, eine Störung des Allgemeinbefindens trat nicht ein.

Nach 8 Tagen war eine Gewichtszunahme von 350 g vorhanden. In den folgenden Tagen wechselte das Gewicht stark, am Versuchsende betrug die Gewichtszunahme 440 g.

Nach 23 Tagen wurde ebenfalls die Hypophyse herausgenommen. Makroskopisch war auch hier eine Atrophie zu erkennen.

Hypophysengewicht Nr. 8 26 mg
„ „ 10 38 mg (Kontrolle)

Tabelle I.

Tier	Bekam	Versuchsdauer in Tagen	Elityran-Bayer in ccm	mg	Körpergewicht Anfang	Ende des Versuches	Gewichtsabnahme g	%	Hypophysengewicht mg
1	Elityran-Bayer	23	12,6		3780	3720	60	1,6	38
2		23	25,2		3960	3630	330	8,3	32
9 (Kontrolle)		23			3300	3450	+150	+4,5	38

Tabelle II.

Tier	Bekam	Versuchsdauer in Tagen	Thyroxin-Roche in ccm	mg	Körpergewicht Anfang	Ende des Versuchs	Gewichtsabnahme g	%	Hypophysengew. mg	Obduktionsbefund
3	Thyroxin-Roche	22	7	7	3050	2540	510	15,9	30	Atrophie
4		22	12,6	12,6	3020	2450	570	18,9	14	„
5		26	11	11	4750	3600	1150	24,2	—	Schwanger
6		27	11,5	11,5	4500	3550	950	28,8	—	Atrophie
7		12	12,5	12,5	2250	1700	550	24,4	—	
10		22			3410	3390	20	0,5	38	

Tabelle III.

Tier	Bekam	Versuchsdauer in Tagen	Thyroxin-Schering in Tbl.	mg	Körpergewicht Anfang	Ende des Versuches	Gewichtsabnahme g	%	Hypophysengewicht mg
8	Thyroxin-Schering	23	7 zu 0,3 25 zu 1,0		2910	3350	+440	+15	26
			32	27,1					
22 (Kontrolle)		22			3410	3390	20	0,5	38

a) Makroskopischer Befund.

Die Feststellung einer Gewichts- und Volumenveränderung an der Kaninchenhypophyse, die mit Thyroxin hyperthyreotisch gemacht wurden, ist deshalb schwierig, da bei Kaninchen (wie auch bei allen anderen Tieren und beim Menschen) normalerweise die Gewichts- und Größenverhältnisse der Hypophyse schon stark schwanken. Da sich einwandfreie und allgemein gültige Gewichtswerte für die normale Hypophyse des Kaninchens nicht aufstellen lassen, ist es auch nicht möglich, mit den vorliegenden Untersuchungen mit Sicherheit auf eine Gewichtsabnahme der Kaninchenhypophyse zu schließen. Die angegebenen Hypophysengewichte lassen aber erkennen, daß wahrscheinlich die Thyreotoxikose doch immer zu einer Verkleinerung und Gewichtsabnahme der Hypophyse führt, wie sie eine Reihe von Autoren feststellen konnten. Es werden aber noch weitere Untersuchungen notwendig sein, um hier zu einem sicheren Ergebnis zu kommen.

b) Mikroskopischer Befund.

Da zur genauen Hormonforschung die Beschreibung des histologischen Bildes unerläßlich ist, sollen diese im folgenden beschrieben werden.

Die angefertigten Serienabschnitte wurden mit Haematoxylin-Eosin und nach der neuen Färbemethode von Berblinger und Burgdorf 1935 gefärbt. Letztere ist in Band 15 u. Band 16 der Endokrinologie genau beschrieben. Sie hat den großen Vorteil, daß sich die einzelnen Zellarten verschieden färben und so gut sichtbar werden.

I. An der Hypophyse des Menschen färben sich die Hauptzellen in ihrem Protoplasma ungekörnt schwach blau oder grau. Die großen Kerne und Kernkörperchen färben sich in ihrem Chromatingerüst mit Karmin.

Ia. Bei den Schwangerschaftszellen sind die großen chromatinarmen Kerne genau gefärbt wie bei den Hauptzellen. Das Plasma ist bläulich und läßt bisweilen mit Orange G gefärbt, Körnchen erkennen. Mitunter färbt sich der Nucleolus in den Kernen der Hauptzellen gelb mit orange.

II. Die Eosinophilen oder Azidophilen sind scharf begrenzt. Das Plasma weist feinste umschriebene, mit Orange G gefärbte Granulationen auf. Ganz pyknotische Kerne der Acidophilen können sich mitunter auch dunkelblau mit Anilin anfärben, im allgemeinen sind aber die helleren chromatin-

armen Kerne mit Karmin und in den verdichteten Anteilen des Chromatons mit Orange G gefärbt.

III. Die Körner der großen, gröber granulierten, typischen Basophilen färben sich intensiv rotblau mit Cresofuchsin. Die Kerne liegen ganz exzentrisch, sind häufig ganz verdeckt von den Granulis und sind im allgemeinen kleiner als die Hauptzellenkerne. Das Chromatinnetz färbt sich karminrot bisweilen zugleich bläulich, der Nucleolus zum Teil gelbrot. Bei der Haematoxylin-Eosinfärbung lassen sich die Eosinophilen durch ihre deutliche Rotfärbung gut erkennen. Ihre Zellform ist nicht immer gleichmäßig, der Kern ist meist rund und liegt zentral oder peripher. Im Plasma finden sich geringe Granulationen. Die Acidophilen finden sich über den ganzen Vorderlappen verteilt, besonders angehäuft sind sie aber in den seitlichen und hinteren Partien des Vorderlappens.

Die histologische Betrachtung der Hypophyse unserer mit Elityran behandelten Tiere zeigte gegenüber der des Kontrolltieres keine besonderen Veränderungen. Wahrscheinlich war die Menge der verabreichten Substanz zu klein und die Versuchsdauer zu kurz, um die von anderen Forschern bei Ratten und Mäusen gefundenen Veränderungen der Hypophyse, wie sie vorn geschildert wurden, hervorzurufen.

Eine auffallende Veränderung der Hypophysenstruktur zeigten dagegen die Versuchstiere der Serie II, denen Thyroxin-Roche injiziert wurde.

Histologie des Hypophysenvorderlappens von Tier 3.

Gegenüber dem Kontrollpräparat zeichnet sich die Hypophyse in ihren mittleren Abschnitten durch eine größere Dichtigkeit aus. Die Kerne stehen gedrängter, infolge Verkleinerung der einzelnen Zellelemente. Das Protoplasma der Eosinophilen hat zum größten Teil bei der Haematoxylin-eosinfärbung den Farbstoff nicht aufgenommen, jedoch sieht man bei der neuen Färbung, daß die Abnahme der Eosinophilen nicht so beträchtlich ist, wie es bei der Haematoxylin-eosinfärbung zu sein schien. Man kann wohl von einer geringen Verminderung der Eosinophilen sprechen, jedoch ist es schwierig, hier ein Urteil abzugeben, wie weit färberische Fehlerquellen vorliegen. Zweifellos haben diese Zellen irgendwelche Wirkstoffe abgegeben, da sie bedeutend kleiner sind und ihre wahre Natur erst mit der spezifischen Färbung erkannt wird.

Histologie des Hypophysenvorderlappens von Tier 4.

Versuchstier 4 zeigt neben der Abnahme der Eosinophilen in einzelnen Abschnitten Zelldegenerationsformen und zwar sieht man Vakuolen in den Zelleibern der Eosinophilen, der Basophilen und der Hauptzellen. Die Verminderung der Eosinophilen ist hier beträchtlicher als bei 3. Selbst mit der spezifischen Färbung lassen sich nur wenig eosinophile Elemente darstellen. Aus der beigefügten Abbildung erkennt man das viel unruhigere Hypophysenbild, die Vakuolen in den Zelleibern sowie Lückenbildungen.

In dem histologischen Bild der Versuchstiere 5, 6 u. 7 ist die Abnahme der Eosinophilen noch deutlicher. Die Blutgefäße sind sehr weit und strotzend gefüllt. Dagegen werden eigenartiger Weise die Vakuolenbildungen vermißt. Man hat fast den Eindruck, als ob diese Hypophysen sich wieder regenerierten. Die Hypophyse des am längsten behandelten Versuchstieres Nr. 6 ist auffallend geschrumpft. Die einzelnen Zellen stehen außerordentlich dicht nebeneinander. Von Protoplasmaleibern ist nicht mehr viel zu sehen. Einzelne eosinophile Zellnester werden noch erkannt. Es scheinen diese Hypophysen nur noch aus Hauptzellen zu bestehen.

Das histologische Bild der Hypophyse des mit Thyroxin-Schering gefütterten Kaninchens zeigt ein normales Hypophysenvorderlappenbild.

II. Besprechung der Ergebnisse.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Hypophysenveränderungen der längere Zeit mit thyroxinhaltigen Substanzen (Elityran-Bayer, Thyroxin-Roche, Thyroxin-Schering) behandelten bezw. gefütterten Kaninchen, untersucht, um die morphologisch nachzuweisenden Hypophysenveränderungen zu demonstrieren.

Bei Betrachtung unserer Versuche kann man feststellen, daß das Elityran die geringsten Veränderungen und zwar sowohl in bezug auf das Körpergewicht wie auf die Hypophysenveränderung zeigte. Um sichere Veränderungen hervorzurufen, müßten die Versuche über einen viel längeren Zeitraum ausgedehnt werden.

Die in der Serie II mit Thyroxin-Roche injizierten Tiere zeigten alle wesentliche Veränderungen. Bei allen trat eine erhebliche Abnahme des Körpergewichts auf, die im großen und ganzen parallel mit der Menge des Thyroxins ging.

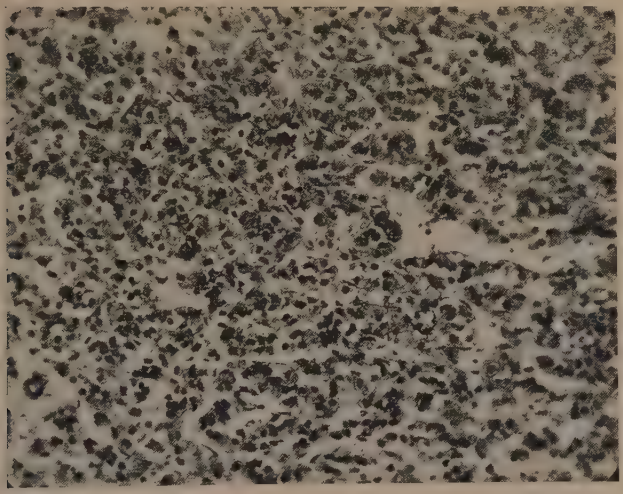
Beim Vergleich der histologischen Bilder stellt man fest, daß die Hypophysen des mit 7 ccm Thyroxin behandelten Tieres nur eine geringe Abnahme der eosinophilen Zellelemente aufweist. Gegenüber dem Kontrolltier hatte das Hypophysengewicht um 8 mg abgenommen.

Wesentlich deutlicher war die Verminderung der Eosinophilen bei Tier 4, 5 und 7, denen auch eine viel höhere Dosis des Thyroxins injiziert wurde, und zwar erhielten diese Tiere etwa je 5 ccm mehr. Auffallend waren besonders die hier auftretenden Zelldegenerationsformen. Die Hypophyse von Tier 4 zeigte das geringe Gewicht von 14 mg.

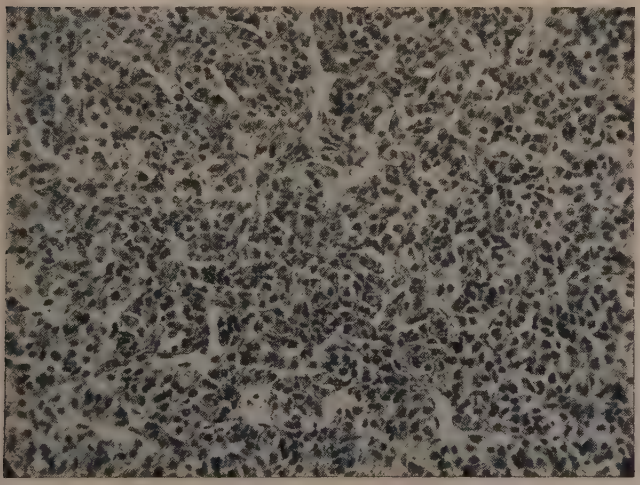
Tier 6, das die hohe Dosis von 11,5 ccm in einer längeren Versuchszeit erhielt, zeigte neben der stärksten Gewichtsabnahme auch im histologischen Bild die größten Veränderungen. Neben der noch stärkeren Eosinophilen-Abnahme war die Hypophyse auffallend geschrumpft.

Tier 8 zeigte keine histologischen Veränderungen. Da das Thyroxin per os weniger wirkt, waren hier die gegebenen Mengen Thyroxin-Schering zu gering und auch die Versuchszeit nicht lange genug.

1) [II, 3.]
Hypophyse des mit subcutanen Injektionen von Thyroxin-Roche behandelten Kaninchens.
Versuchsdauer 22 Tage.
Injizierte Gesamtdosis 7ccm.



2) [II, 4.]
Hypophyse des mit subcutanen Injektionen von Thyroxin-Roche behandelten Kaninchens.
Versuchsdauer 22 Tage.
Injizierte Gesamtdosis 12,6 ccm.



3) Hypophyse des Kontrolltieres.

C) Schlußfolgerung und Zusammenfassung.

Ueber die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophyse, insbesondere über die Hypophysenveränderungen des Kaninchens bei Hyperthyreose ist ein offensichtlicher Mangel an genügenden histologischen Beschreibungen festzustellen. Für die Ergründung der hormonalen Korrelationen ist man fast immer wieder auf diejenige der Ratte verfallen, weil sich an ihr offensichtlich die deutlichsten Veränderungen zeigen.

Die von vielen Untersuchern bei den verschiedensten Tierarten und beim Menschen gefundenen Veränderungen waren auch in der Serie II unserer Versuche festzustellen.

Unsere Ergebnisse bestätigen somit auch die von György, der die Leberveränderungen bei experimentellem Hyperthyreoidismus studierte — gefundene Eigenart, daß nicht so sehr die Gesamtmenge des zugeführten Thyroxins die Hauptrolle spielt, sondern die Größe der einzelnen Thyroxindosen und die Häufigkeit der Verabreichung. Besonders zu beachten bei allen Versuchen ist auch die von vielen Forschern angegebene Abhängigkeit von Temperatur, Ernährung, Alter der Tiere usw. György stellte bei seinen Versuchen fest, daß nach Einstellung der Thyroxinverabreichung sofort das Körpergewicht zunahm, woraus folgte, daß das Thyroxin nicht kumuliert, sondern in kurzer Zeit aus dem Organismus eliminiert wird. Wie die von vielen Untersuchern gefundene individuell verschiedene Ansprechbarkeit auf Thyroxin zu erklären ist, harrt noch der Entscheidung. Wahrscheinlich vermögen die widerstandsfähigen Tiere gegenüber den empfindlichen Arten vermehrte antithyreoidale Substanzen aufzubringen.

Die durchgeführten Versuche beweisen somit auch anatomisch die Annahme, daß nicht nur die Hypophyse auf die Schilddrüse, sondern auch umgekehrt die Schilddrüse auf die Hypophyse einwirkt, und daß zudem die Wechselbeziehung zwischen den beiden Organen durch das Hereinspielen weiterer innersekretorischer Faktoren speziell der Keimdrüse kompliziert wird.

Zum Schluß der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimen Medizinalrat Prof. Dr. med. E. Kehrer für die freundliche Uebernahme des Korreferates meinen Dank zum Ausdruck zu bringen. Besonders danke ich auch Herrn Prof. Dr. med. H. O. Neumann für die Ueberlassung des Themas und Uebernahme des Referates, sowie seine freundliche Anregung und Unterstützung bei den Experimenten und der Anfertigung der Arbeit.

Literaturverzeichnis.

Abelin: Ueber regulatorische Vorgänge bei der experimentellen Hyperthyreose. Endokrinologie. Bd. 2. (1928).

Abrikosoff: Anatomische Befunde in einem Fall von Myxödem. Virchows Archiv 177. (1904).

— — Zit. nach Endokrinologie. Bd. 15. (1935).

Altmann: Virchows Archiv, 276. (1930).

Askanazy: Zit. nach Pettavel. Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 116. (1912).

Bayon: Hypophysis, Epiphysis und peripherische Nerven bei einem Falle von Kretinismus. Neur. Zbl. 4. (1897).

Bartels: Zeitschr. f. Augenheilk. 16. (1906).

Benda: (Virchows Archiv, Bd. 247). Pathol. Anatomie der Hypophyse. Handb. d. pathol. Anat. des Nervensystems, Bd. 2. (1904).

Berblinger: Die genitale Dystrophie in ihrer Beziehung zu Störungen der Hypophysenfunktion. Virch. Arch. 228. (1920).

— — Die Hypophyse bei Hyperthereose nebst Bemerkungen über die Schwangerschaftshypophyse. Mitt. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 33. (1921).

— — Kritisches zur Hyperphysenpathologie. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 35. (1927).

— — Die korrelativen Veränderungen an der Hypophyse des Menschen. Klin. Wschr. 1928, I.

— — Pathologie u. pathol. Morphologie der Hypophyse des Menschen. Leipzig 1933.

Berblinger u. Burgdorf: Neue Färbemethode zur Darstellung der Gewebsbestandteile der Hypophyse des Menschen. Endokrinol. Bd. 15. (1935).

Biedl, A.: Innere Sekretion. 3. Aufl. 1923.

Biggart: The hypophysis of the human castrate. Bull. Hopkins Hospital 54. (1934).

Binswanger: Studien zur Physiologie der Schilddrüse über Thyroxinempfindlichkeit. Endokrinol. Bd. 16. (1936).

Bock: Dissertation Marburg 1931.

Brauchli: Beiträge zur pathol. Anatomie der Hypophyse. Frankf. Zschr. Pathol. 31. (1925).

Brauer: Dissertation Halle 1928.

Burgdorf: Systematische Untersuchungen über den Wert der verschiedenen Hypophysenfärbungen mit Bemerkungen über die Zahlenverhältnisse der Vorderlappenepithelien und über deren gegenseitige Beziehungen.

Ceelen: Ueber Myxödem. Beitr. pathol. Anat. 69. (1921).

Clauberg: Die weiblichen Sexualhormone 1933.

Comte: Contribution à l'étude de l'hypophyse humaine et de ses relation avec le corps thyroide. Beitr. pathol. Anat. 23. (1898).

Cimoroni: Arch. ital. de Biol. 48. (1907).

De Coulon: Ueber Thyreoidea u. Hypophysis der Kretinen, sowie über Thyreoideareste bei Struma nodosa. Virch. Arch. 147. (1897).

von Cyon: Pflügers Archiv 81. (1900).

Dayton: Ueber die sog. Pars intermedia der menschlichen Hypophyse. Z. Anat. u. Entwickl. Gesch. 81. (1926).

Degener: Quart. Journ. Exper. Physiol. 6. (1913).

Dehner: Klinische Untersuchungen über die Wirksamkeit des neuen Schilddrüsenpräparates Elityran. D. med. Wschr. (1931). Nr. 7.

Demel: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 36.

Dieterle: Zit. nach Virch. Arch. 219 (1915).

— — Verh. Kind. Karlsruhe. (1911).

Eaves: Zit. nach Trendelenburg.

Eppinger: Zit. nach Virch. Arch. 219. (1915).

Erdheim u. Stumme: Ueber die Schwangerschaftsveränderungen der Hypophyse. Beitr. pathol. Anat. 46. (1909).

— — Berl. klin. Wschr. (1908).

Fabyan u. Mac Callum: On the anatomy of a myxoedematous idiot. Bull. Hopkins Hosp. 18. (1907).

Falta: Die Erkrankungen der Schilddrüse. Berlin. Springer 1913.

György: Lebensveränderungen bei experimentellem Hyperthyreoidismus. Beitr. z. pathol. Anatomie. Bd. 95.

Hammet: Endokrinologie.

Heyn: Arch. f. Physiol. 41. (1906).

Hirsch: Handbuch der inneren Sekretion. Bd. I, 1927/32.

Hohlweg u. Dorn: Ueber die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Keimdrüsen. Klin. Wschr. Nr. 6. (1932).

Hofmeister: Beitr. z. klin. Chir. 11. (1894).
Hoskins, R. G.: Die Hormone. (1934).
Igura: Ref. Kongreßbl. 49. (1928).
Izawa: Amer. J. Physiol. 77. (1926).
Kamo: Zit. nach Endokrinologie. Bd. 15.
Kehrer, E.: Endokrinologie. Bd. 16. H. 1/2, 1935.
Kiyonari, Y. u. S. Nishimura: Ueber die histologischen Veränderungen der Hypophyse an mit Schilddrüsensubstanz gefütterten weißen Ratten. Folia endocrin. jap. Bd. 3. (1927).
Kiyono: Die Histopathologie der Hypophyse. Virch. Arch. path. Anat. 259. (1926).
Kolde: Untersuchungen der Hypophyse bei Schwangerschaft und nach Kastration. Arch. Gynäk. 98. (1912).
Kohn: Ueber die Hypophyse. M. m. W. Nr. 28. (1910).
Kon: Hypophysenstudien. Zieglers Beitr. 44. (1908).
Kraus: Zur Pathologie der basophilen Zellen der Hypophyse. Virch. Arch. 247. (1923).
Kühn: Vet. med. Diss. Berlin 1910.
Langhans: Ueber Veränderungen in den peripherischen Nerven bei Cachexia thyreopriva des Menschen und Affen, sowie bei Kretinismus. Virch. Arch. 128. (1892).
Laquer: Hormone und innere Sekretion. 1934.
Lehmann: Zit. nach Hirsch I.
Livingstone: Zit. nach Handbuch der normalen und pathol. Physiologie. Bd. 16. Correlatione II, 1, 1930.
Loeser: Habilitationsschrift. Freiburg 1934.
Loeser, A.: Die schilddrüsenwirksame Substanz des Hypophysenvorderlappens. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 176. (1934). u. 173. (1933).
Loeser, A.; Eitel u. Müller: Der thyreotrope Wirkstoffgehalt der menschlichen Hypophyse. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 179 (1935).
Loeser u. Eitel: Die Bedeutung der Schilddrüse für die antithyreotrope Schutzkraft des Blutes. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 179 (1935).
— — Die Bedeutung der Schilddrüse für die antithyreotrope Schutzkraft des Blutes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 179 (1935).
Loeser, A.: Die Bedeutung der Hypophyse für die antithyreotrope Schutzkraft des Blutes. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 180 (1936).

Maeda, Monotubu: Ueber Einwirkungen von Pineal (Präparat aus Zirbeldrüse des Rindes) Oophormin u. Thyroid auf die Zellen des Hypophysenvorderlappens beim Kaninchen. Ber. über die ges. Gyn. u. Geb. 35 (1934).
Maresch: Kongenitaler Defekt der Schilddrüse bei einem 11jährigen Mädchen. Z. f. Heilk. 19 (1898).
Neumann, H. O.: Hypophysenvorderlappen und männliche Keimdrüse. Med. Klin. I. 1934.
— — Die histologischen Veränderungen der Hypophyse des Meerschweinchens während der Schwangerschaft und nach der Geburt. Ber. über die ges. Gyn. u. Geb. 35 (1934).
Pettavel: Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. 116 (1912).
Ponfick: Myxödem und Hypophysis. Z. klin. Med. 38 (1899).
Poos: Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Hypophyse. Klin. Wschr. 1927, II.
— — Genese und Deutung der Reaktionsformen der Hypophysis cerebri. Z. f. d. ges. exp. Medizin. Bd. 54 (1927).
De Querwein: Zur Wirkung des synthetischen Thyroxins. Endokrinologie. Bd. 6 (1930).
Rautmann: Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 28 (1915).
Reiss: Die Hormonforschung und ihre Methoden (1934).
Rocaz-Cruchet: Neurol. Zbl. Nr. 27 (1903).
Roessle: Das Verhalten der menschlichen Hypophyse nach Kastration. Virch. Arch. 216 (1914).
— — Verhandl. d. Dtsch. pathol. Ges. (1914).
Rogowitsch: Die Veränderungen der Hypophysis nach Entfernung der Schilddrüse. Beitr. z. pathol. Anat. Bd. 4 (1889).
Romeis: Ueber die Veränderung der Hypophysis bei Erkrankung der Schilddrüse. Virch. Arch. 251 (1924).
Rudinger: Zit. nach Virch. Arch. 219 (1915).
Scalabrino: Ueber die Beziehungen von Kropf und Hypophyse. Endokrinologie. Bd. 15 (1935).
Schatz: Dissertation, Göttingen 1932.
Schönemann: Hypophysis und Thyreoidea. Virch. path. Anat. 129 (1892).
Schilder: Ueber Mißbildungen der Schilddrüse. Virch. Arch. 203 (1911).
Schittenhelm u. Eisler: Klin. Wschr. 1927, I. Zeitschr. f. d. ges. exp. Medizin 61 (1928).

Schwab: Zbl. Pathol. 33 (1922/23).
Seitz, L.: Keimdrüse u. hormonales Geschlechtssystem. M. m. Wschr. Nr. 25 (1936).
Siedentopf: Untersuchungen über die Wirkung des Thyroxins in der Schwangerschaft. Monatsschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol. 85 (1930).
Soli: Presse méd. (1907).
Staemmler: Ueber Struma congenita und ihre Beziehungen zu Störungen der inneren Sekretion. Virch. Arch. path. Anat. 219 (1915).
Stieda: Ueber das Verhalten der Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse. Beiträge zur pathol. Anat. Bd. 7 (1890).
Tölken: Zur Pathologie der Hypophysis. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 24 (1912).
Trendelenburg: Hormone I (1929) u. 2 (1934).
Trautmann: Anat. u. Histol. der Hypophysis cerebri. Arch. f. Mikriskop. Anat. 74 (1909).
— — Hypophyse und Thyroidektomie. Frankf. Z. f. Pathol. 18 (1916).
Uhthoff: Dtsch. med. Wschr. (1898).
Unverhau: Dissertation, Marburg 1935.
Verron: Zbl. Pathol. 31 (1921).
Virchow: Arch. f. pathol. Anat. 129 (1892).
Wagenseil: Zit. nach Hirsch I.
Wegelin: Zur Kenntnis der Cachexia thyreopriva. Virch. Arch. 254 (1925).
— — Wiener klin. Wschr. Nr. 1 (1925).
Ziese: Dissertation, Marburg 1935.
Zuckermann: Ueber einen Hypophysenbefund bei Schilddrüsenaplasie. Frankf. Z. Pathol. 14 (1913).

Lebenslauf.

Am 25. Januar 1912 wurde ich, Wilhelm Erffmeier in Barkhausen a. d. Porta, Kreis Minden geboren. Zunächst besuchte ich 1 Jahr die Volksschule in Barkhausen, dann 3 Jahre die Mittelschule zu Minden. Ostern 1922 ging ich auf die Oberrealschule über und bestand dort Ostern 1931 die Reifeprüfung. Die ersten fünf medizinischen Semester studierte ich in Marburg. Im Juli 1931 bestand ich dort am Realgymnasium mein Latinum und am 9. 8. 33 auch die ärztliche Vorprüfung. Während des ersten klinischen Semesters studierte ich in München, im folgenden Sommersemester in Königsberg, wo ich am 17. 7. 34 auch die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Im Winterhalbjahr 1934/35 besuchte ich die Universität Berlin und kehrte dann nach Marburg zurück.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg:

Alverdes, Baur, Becher, Claussen, Dittler, Göppert, Grüneisen, Grüter, Jacobshagen, Jaeck, Kehrer, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Meerwein, Nauck, Neumann, Pfannenstiel, Schrader, Schwenkenbecher, Strecker, Uffenorde, Versé.

in München:

Borst, Eisenreich, Falck, F. v. Müller, v. Seemen, Tirala, v. Zumbusch.

in Königsberg:

Aßmann, Caffier, Clauberg, Hoff, Kaiserling, Läwen, Müller, Precht, Zipf.

in Berlin:

Bessau, v. Eicken, Heubner, Magnus, Rössle, Sauerbruch, Stoeckel, Unverricht, Zeiss.